



코로나바이러스 감염증-19 백신 이상반응

조은정^{1,2}

부산대학교 의과대학 내과학교실,¹

부산대학교병원 의생명연구원²

Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines

Eun-Jung Jo^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

²Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

ABSTRACT

Various adverse events following immunization to coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines have been reported as the administration of vaccines has been activated to end the COVID-19 pandemic. The most common symptoms are adverse reactions occurring in the immunogenicity process of reactogenicity. In addition, cutaneous adverse reactions, cardiovascular adverse reactions, neurological adverse reactions, and hematological adverse reactions have been reported. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome, myocarditis, pericarditis, anaphylaxis, Guillain-Barré syndrome, and capillary leak syndrome have been severe adverse reactions. The COVID-19 vaccine dosing is a way to lower the fatality rate, not just the COVID-19 infection. Therefore, it is essential that we understand the reported adverse reactions to the COVID-19 vaccine for safe dosing and take appropriate action for adverse events.

KEY WORDS: Drug-related side effects and adverse reactions; COVID-19; Vaccines.

서론

코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)는 SARS-CoV-2 RNA 바이러스 감염에 의한 호흡기 증후군으로, 2019년 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 중국 사무소로 우한시의 원인불명 폐렴 환자가 처음 보고된 후 1월 초 신종 코로나바이러스를 분리하면서 명명하게 되었다. 이후 COVID-19가 확산되면서 2020년 3월 세계보건기구는 전염병 대유행(pandemic)을 선언하였고, 2022년 3월 21일 현재까지 4억 7천여 명의 감염

과 6백만 명의 사망이 보고되고 있다. 사망률은 전 세계적으로 1.3%로 보고되며, 국내는 0.1%의 사망률이 보고되고 있다.¹⁾

COVID-19의 대유행을 종식시키기 위한 많은 노력으로 치료제와 백신 개발이 지속되었다. COVID-19 백신 접종은 영국에서 2020년 12월에 시작한 이후 2022년 3월 21일 기준 전 세계적으로 110억 명이 접종하였다. 국내는 2021년 2월 26일 첫 접종이 시작되고, 현재 국민의 87%에서 1차 접종, 86%에서 2차 접종을 완료했으며, 62%가 3차 접종을 완료하였다.

COVID-19의 종식에 대한 기대로 COVID-19 백신 접종이

Corresponding author: Eun-Jung Jo, Department of Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7225, Fax: +82-51-254-3127, E-mail: spooky6104@gmail.com

Copyright © 2022. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전 세계적으로 빠르게 진행되었지만, 단기간에 개발된 백신은 시판 후 다양한 이상사례들이 보고되고 있다. 이 종설에서는 현재 보고되고 있는 COVID-19 백신의 이상반응에 대하여 정리하고자 한다.

본론

COVID-19 백신의 종류 및 기전

2021년 국내에는 바이러스백터 백신과 전령 리보핵산(messenger ribonucleic acid, mRNA) 백신이 도입되었다. 바이러스백터 백신은 한국아스트라제네카백스제브리아주(한국아스트라제네카[주], 아스트라제네카 백신)와 코비드-19백신얀센주(한국얀센[주], 얀센 백신)가 있다. mRNA 백신은 코미나티주(한국화이자제약[주], 화이자 백신), 모더나스파이크박스주([주]녹십자, 모더나코리아[주]; 모더나 백신)가 허가되어 사용되고 있다. 유전자재조합 백신인 뉴백소비드프리필드시린지(에스케이바이오사이언스[주])는 2022년 1월 허가되어 현재 사용되고 있다(Table 1).

바이러스백터 백신은 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 유

전자를 벡터 바이러스에 삽입하는 방식으로, 인체에 투입된 스파이크 단백질 유전자의 DNA가 세포핵까지 도달한 후 mRNA로 전사되어 세포의 세포질로 방출된다. 세포질 내의 리보솜과 운반 RNA(transfer RNA)는 mRNA의 유전자 부호를 해독하여 스파이크 단백질을 생성하여 세포 표면에 제시하면, 항원제시세포가 이를 인식하여 CD4+ 및 CD8+ T 세포 매개 면역반응을 활성화시킨다.²⁾ 아스트라제네카 백신은 복제 결핍 침팬지 아데노바이러스를 벡터로 사용하며, 얀센 백신은 복제 불능 사람 아데노바이러스 26형을 벡터로 사용한다. 바이러스백터 백신은 자연 바이러스 감염을 모방하여 강력한 면역반응을 생성할 수 있는 반면, 이미 해당 바이러스에 면역력이 형성되어 있는 경우는 면역 유도가 낮을 수 있다.³⁾

mRNA 백신은 스파이크 단백질의 유전 물질을 mRNA 형식으로 유전정보를 주사하여, 사람의 세포 내 리보솜에서 스파이크 단백질을 생산하고, 면역 세포가 이를 인식하여 항체를 생성하게 된다.²⁾ 유전자 백신은 제조기간이 짧아 단기간 내 대량 생산이 가능하고, 일부의 유전자만 변경하면 유전자 제작이 어렵지 않아 돌연변이 바이러스에 빠르게 대응할 수 있는 반면, 매우 불안정하여 보관 및 운반 시 낮은 온도가 필요

Table 1. Characteristics of available COVID-19 vaccines

	mRNA vaccine		Virus vector vaccine		Recombinant protein vaccine
Manufacture	Pfizer/BioNTech	Moderna	AstraZeneca/ University of Oxford	Johnson & Johnson	Novavax
Vaccine name	Comirnaty Inj.	Moderna COVID-19 Vaccine Inj.	Astra Zeneca COVID-19 Vaccine Inj.	COVID-19 Vaccine Janssen Inj.	Nuvaxovid
Type of vaccine	RNA-based	RNA-based	Non-replicating viral vector	Non-replicating viral vector	Protein-based
Age group	12 y/o and above	18 y/o and above	18 y/o and above	18 y/o and above	18 y/o and above
Vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial	Multiple dose vial	Prefilled syringe
Dose and frequency	2 doses, 21 d apart	2 doses, 28 d apart	2 doses, 4–12 wk	1 dose	2 doses, 21 d apart
Dosage and route of administration	Diluted vaccine 0.3 mL intramuscular injection	0.5 mL intramuscular injection	0.5 mL intramuscular injection	0.5 mL intramuscular injection	0.5 mL intramuscularly injection
Cold chain requirements	−90°C to −60°C (6 mon)	−25°C to 15°C (7 mon)	2°C to 8°C (6 mon)	−25°C to −15°C (24 mon)	2°C to 8°C (5 mon)
Storage requirements	−90°C to −60°C (6 mon)	2°C to 8°C (30 d)	2°C to 8°C (6 mon)	2°C to 8°C (3 mon)	2°C to 8°C (5 mon)
Punctured vial and shelf life	After dilution up to 25°C within 6 h	Up to 25°C within 6 h	Up to 30°C within 6 h	2°C to 8°C within 6 h; up to 25°C within 3 h	Use immediately after first opening

COVID-19: coronavirus disease 2019, mRAN: messenger ribonucleic acid, y/o: year old.

하다는 단점이 있다.³⁾

노바백스사의 뉴백소비드 프리필드시린지(K바이오사이언스가 국내에서 제조, 노바백스 백신)는 국내에서 다섯 번째로 승인된 COVID-19 백신으로, B형 간염, 자궁경부암 백신 등에도 사용한 유전자재조합 방식을 적용한 것이다. mRNA 백신이나 바이러스백터 백신처럼 유전자물질을 인체 세포에 넣어 스파이크 단백질을 만드는 방식과 달리 재조합 기술로 이미 만든 스파이크 단백질을 인체에 주입해 면역을 유도한다. 주사기에 1회분 백신을 미리 주입해 출고하는 '프리필드' 방식이라 분주할 필요가 없고, 냉장온도(2℃-8℃)에서 안정적으로 운반 보관이 가능하다.⁴⁾ 하지만 임상 2상 결과에서 기존의 mRNA 백신보다 면역성이 크게 높지는 않았다.⁵⁾

예방접종 후 이상반응(Adverse events following immunization, AEFIs)

예방접종 후 이상반응은 예방접종 후 발생하는 모든 의도하지 않은 증상을 말하며, 반드시 예방접종과의 인과성을 요구하는 것은 아니다.⁶⁾ 예방접종 후 이상반응은 원인에 따라 백신 구성물질 관련 반응, 백신 결합에 의한 반응, 예방접종 오류에 의한 반응, 예방접종 관련 불안 반응, 우연한 반응으로 구분할 수 있다(Table 2). 이 중 현재 백신 이상반응으로 보고되는 반응들은 백신 구성물질 관련 반응이다. 발생부위에 따라서는, 예방접종을 받은 부위와 그 주변에 국한된 이상반응은 국소 이상반응(local reactions), 발열, 권태감, 근육통 등과 같이 예방접종을 받은 부위에 국한되지 않고, 전신에 나타나는 이상반응을 전신 이상반응(systemic reactions)으로 분류한다.

COVID-19 백신 개발 후 긴급승인을 위한 임상시험에서 보고된 이상반응은 대부분 접종부위 통증, 두통, 피로, 근육통,

오심, 발열로 이들은 예방접종에 대한 염증반응의 물리적 징후로, 체내 면역의 형성 과정에서 일어날 수 있는 부작용으로 생각되는 반응원성(reactogenicity)이었다.⁷⁾ 하지만 시판 후 백신을 투약하면서 여러 예상하지 못한 이상사례들이 보고되고 있다. 2022년 3월 17일 현재 국내 COVID-19 백신 이상반응 의심사례 신고는 접종 10만 건당 386.8건이며, 이 중 중대한 이상반응은 3.8%이다. 백신 종류별로는 예방접종 10만 건당 얀센 백신 586.1건, 아스트라제네카 백신 537.7건, 모더나 백신 457.8건, 화이자 백신 318.2건, 노바백스 백신 193.9건이며, 중대한 이상반응은 아스트라제네카 백신 27.7건, 얀센 백신 26.6건, 화이자 백신 12.7건, 모더나 백신 10.0건, 노바백스 백신 8.9건으로 확인된다.⁸⁾

현재 문헌으로 보고된 여러 이상반응은 기존의 mRNA 백신과 바이러스백터 백신과 연관된 것으로, 노바백스 백신에 대한 이상반응은 대부분 접종부위 통증, 두통, 근육통, 피로감으로 보고되었다.⁴⁾ 노바백스 백신 접종 이후 심근염의 이상사례가 보고되었으나, 백신과의 인과성은 고려되지 않았고, 백신 관련한 아나필락시스는 보고되지 않았다.⁹⁾ 이 논문에서는 문헌으로 보고된 COVID-19 백신 접종 후 발생한 주요 이상반응을 정리하였다.

피부 이상반응

백신 접종 이후 발생하는 피부 이상반응은 다양한 임상양상으로 보고된다. 임상시험에서부터 보고된 접종부위 반응은 접종 수분 이내에서부터 접종 수일 이후에도 발생하는 것으로 보고되었다. 접종부위 피부 이상반응으로 가장 흔한 것은 발적, 부종, 경화 소견이었다.¹⁰⁾ 국소적 접종부위 반응은 보통 유해하지 않은 것으로 고려되며, 수일 이내 호전되는 경과를 보

Table 2. Cause-specific categorizations of AEFIs (Council for International Organizations of Medical Sciences/World Health Organization 2012)

Cause-specific type of AEFI	Definition
Vaccine product-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more of the inherent properties of the vaccine product.
Vaccine quality defect-related reaction	An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine that is due to one or more quality defects of the vaccine product, including its administration device as provided by the manufacturer.
Immunization error-related reaction	An AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and is thus by its nature preventable.
Immunization anxiety-related reaction	An AEFI arising from anxiety about the immunization.
Coincidental event	An AEFI that is caused by something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety.

AEFI: adverse event following immunization.

인다.

국제 피부과 COVID-19 레지스트리(International Dermatology COVID-19 Registry)는 2020년 4월부터 2021년 5월까지 보고된 백신 관련 피부 이상사례 803건을 보고하며, 백신별로 모더나 백신 69%, 화이자 백신 25%, 얀센 백신 1.0%, 아스트라제네카 백신 0.6%의 피부 이상사례를 보고하였다. 대부분 국소 접촉부위 반응이었고, 그 외 두드러기, 홍역양 발진 등을 보고하였다.¹¹⁾

두드러기, 혈관부종 등의 1형 과민반응은 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycols, PEGs), 폴리소르베이트(polysorbate 80) 등의 첨가제로 인한 이상반응의 가능성이 제기되기도 하였다.^{12,13)} 두드러기는 접촉부위에 국한되기도 하며, 전신으로 발현되는 양상을 보이기도 하였다.¹⁰⁾

지연형 반응의 대표적인 임상양상은 코로나팔(COVID arm)로 알려진 이상반응으로, 대표적인 4형 과민반응이다.¹⁰⁾ Coronavirus efficacy(COVE) 연구 그룹은 1차 접종 후 0.8%의 코로나팔 유병률을, 2차 접종 후는 0.2%의 유병률을 보고하였다.¹⁴⁾ 대부분 mRNA 백신 접종 후 발현되는 것으로 보고되며, 접종 1주 이후 흔히 발생하고, 발적, 경화, 통증을 동반한다. 2차 접종 후 발생 시는 더 빨리 나타나는 것으로 보고되지만,¹⁵⁾ 대부분 해롭지 않고 자연 소실되는 경향을 보여 추가 접종 제한은 필요 없다. 그 외 지연형 반응으로 다형홍반이 보고되었고, 백신 후 수일 이내 발생하여 1주 이후 소실되는 양상을 보였다.¹⁰⁾

Bacillus Calmette-Guerin(BCG) 접종부위의 국소적인 감염이 보고되기도 하였고, 일부 두통, 근육통, 관절통 등의 전신 증상을 보인 경우도 있었다.¹⁶⁾ 미용 목적의 히알루론산(hyaluronic acid) 필러를 삽입한 경우, 드물지만 부종, 발적이 보고되기도 하였다.¹⁷⁾ 자가면역 관련 피부 소견으로 백혈구파괴혈관염(leucocytoclastic vasculitis), 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 물집유사천포창(bullous pemphigoid) 등이 보고되었다.¹⁰⁾

모든 예방접종은 고령에서 대상포진 활성화를 야기할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 이는 백신 자체가 trigger인 것은 아니며, 수두 대상포진 바이러스(varicella-zoster virus)를 통제할 수 있는 세포매개면역의 손상이 기여하는 것으로 추정된다. COVID-19 mRNA 백신 접종 후 수두 대상포진 바이러스 재활성화 사례도 보고되었다. McMahon 등은 화이자 백신 접종 후 10%의 환자에서 대상포진 재활성화를 보고하였고,¹⁹⁾ 자가면역질환을 가진 491명의 환자에서 1.2%의 대상포진 유병률이 확인되었다.²⁰⁾

심혈관계 이상반응

COVID-19와 관련된 심장 손상은 SARS-CoV-2 바이러스 단백질과 심근 사이의 분자 유사성으로, 높은 유병률의 심장손상과 관련되는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ COVID-19 백신의 경우, 스파이크 단백질에 대한 면역반응으로 인한 면역 매개 심장 손상의 가능성, 그리고 백신 성분에 대한 비특이적 면역반응의 가능성이 기전으로 고려된다.²²⁾

임상연구에서 보고된 심혈관계 이상반응은 0.05% 이내로 보고되었고, 당시 심근염은 보고되지 않았다.^{14,23)} 이후 일반인에 접종 후 심혈관 관련 이상반응이 보고되었고, 2021년 4월까지 보고된 문헌 99개를 정리한 연구는 화이자 백신 접종 122명에서 50건의 심혈관계 부작용(심근염 32건, 심근경색 3건, 심근심낭염 11건, 급성관상동맥증후군 1건, 스트레스성 심근병증 1건)을 보고한 바 있다. 아스트라제네카 백신 투여 후는 74건(심근경색 23건, 허혈성 심질환 46건, 심정지 1건, 급성 관상동맥 증후군 3건)이 보고되었다. 얀센 접종 후는 1건의 심근염이 보고되었다.²⁴⁾

심근염은 COVID-19 외의 백신 접종 이후에도 보고된 바 있으며, 연간 10만 명당 10-20명에서 발생하는 것으로 드물게 보고되었다.^{25,26)} 대부분 젊은 남성에게 호발하는 양상이었다.²⁷⁾ 2020년 12월부터 2021년 8월까지 영국에서 접종한 사람 100만 명당 아스트라제네카 백신, 화이자 백신, 모더나 백신 각각 1차 접종 후 28일 이내에 2건, 1건, 6건, 모더나 백신은 2차 접종 후 100만 명당 10건의 심근염을 확인하였다.²⁸⁾ 미국에서는 COVID-19 백신 접종 후 심근염이 연간 10만 명당 5.73-26건으로 보고, 심낭염은 0.95-2.16건으로 보고하였다.²⁹⁾ 이스라엘은 1.56-2.70건으로 보고하고 있다.³⁰⁾

Patone 등은 심장 부정맥으로 입원하거나 사망한 환자를 대상으로 백신접종 1-28일 이내 부정맥 발생 양상을 분석하여 보고하였다.²⁸⁾ mRNA 백신 접종 15-21일에 심방세동과 심방조동의 위험이 증가하였고(incidence rate ratio[IRR] 2.06; 95% confidence interval[CI] 1.11, 3.82), 아스트라제네카 백신 2차 접종 22-28일 뒤 심실세동의 비율이 높게 보고되었다(IRR 1.35; 95% CI 1.05, 1.74). 다른 양상의 부정맥은 모더나 백신 2차 접종 1-7일에 높게 확인되었다(IRR 2.32; 95% CI 1.49, 3.62).

Meylan 등은 mRNA 백신 접종 수 분 이내에 중등도 이상의 고혈압이 발생한 9명의 환자를 보고하였다.³¹⁾ 저자들은 스파이크 단백질의 안지오텐신 전환효소 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 친화성으로, ACE2가 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 영향을 미쳐 고혈압을 야기했

을 가능성을 고려하였다.

Smadja 등은 COVID-19 백신 접종 후 혈전 발생과 관련된 399명의 심근경색을 보고하였고, 가장 빈도가 높은 것은 아스트라제네카 백신이었다.³²⁾ 심근경색은 백신 자체가 기여했다기보다는 백신 부작용으로 심장의 부담이 가중되는 스트레스 요인이 되어 심근경색을 유발했을 가능성과,³³⁾ COVID-19 백신에 의한 혈소판의 형질주입(transfection)의 가능성을 제안하였다.³⁴⁾

신경학적 이상반응

신경학적 이상반응은 경증에서부터 중증의 이상반응으로 다양하게 보고된다. 경증의 신경학적 이상으로는 두통, 피로감, 불안감, 어지럼증이 흔하게 보고되었다.³⁵⁾ 불안과 관련하여 실신의 사례도 보고된 바 있다.³⁶⁾ 두통은 접종 후 18-27시간 뒤 나타나 14.2-21.3시간 동안 지속되는 경향을 보였고, 주로 전두엽과 측두엽에 발현되는 양상이었다.³⁷⁾ 중증 신경학적 이상반응으로는 정맥혈전, 뇌졸중, 뇌출혈 등의 뇌혈관계 이상반응, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome), 경련, 뇌막염, 안면신경마비 등이 있다.³⁵⁾

주요 신경학적 이상반응으로 정맥혈전, 뇌졸중, 뇌출혈 등의 뇌혈관계 이상반응이 있다. 2021년 3월 이후 유럽에서 COVID-19 백신 접종(특히 바이러스백터 백신) 이후 뇌정맥 혈전이 다수에서 보고되면서 혈소판 감소성 혈전증(thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS) 이상반응이 알려지게 되었다. Scully 등은 이들 환자에서 혈전과 혈소판 감소가 동반된 것을 확인하였고, 바이러스백터 백신 6-24일 이후 발생한 것을 보고하였다.³⁸⁾ 그리고 이들 환자에서 혈소판 인자4(platelet factor 4, PF4)에 대한 자가 항체를 확인하였다. Krzywicka 등은 187명의 바이러스백터 백신 접종자와 26명의 mRNA 접종자에 발생한 뇌정맥동(cerebral venous sinus) 혈전을 보고하였다.³⁹⁾ 바이러스백터 백신 접종자에 발생한 뇌정맥동 혈전 환자 중 38%(44/117)가 사망하였고, mRNA 백신 접종자는 20%(2/10)가 사망하였다.³⁹⁾ Pavord 등은 영국에서 2021년 3월 22일부터 6월 6일까지 아스트라제네카 백신을 투여한 대상자에서 170명의 확진 사례, 50명의 추정 사례를 정리하여 보고하였다.⁴⁰⁾ 모든 환자가 1차 접종 후 5-48일 뒤에 증상이 발현되었고, 18-79세 사이의 연령이었으며, 성별의 차이나 기저질환의 차이는 없었다. 침범 혈관은 뇌혈관뿐 아니라, 폐혈관, 하지 심부 정맥 등 다양하게 나타났다. 기전은 헤파린 유도 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia)과 유사하나, 헤파린 노출과 무

관하게 발생하였고, COVID-19 백신 접종이 유발한 PF4 관련 항체가 혈소판을 활성화하고, 혈소판 수 감소와 혈전을 유발하는 것으로 추정된다.⁴¹⁾

그 외 안면신경마비(Bell's palsy)가 mRNA 백신 접종 후 보고되었다. Ozonoff 등은 화이자와 모더나 임상시험 데이터를 통합한 분석으로 40,000명의 백신 접종자에서 7명의 안면신경마비가 발생한 것으로 보고하였고, 일반 인구 대비 3.5-7배 높은 발생률을 언급하였다.⁴²⁾

급성횡단성척수염(acute transverse myelitis)은 하반신마비, 사지마비, 배변장애, 감각 장애를 특징으로 하는 척수의 염증 질환이다. 일반적으로 감염 후 발생하지만, 자가면역으로 발현되기도 한다. 바이러스백터 백신은 횡단성척수염의 발현과 연관되어 보고되었고, 비활동성 바이러스 백신과 mRNA 백신 접종 이후 다발성 경화증(multiple sclerosis), 시신경척수염(neuromyelitis optica)과 같은 급성 탈수초질환(acute demyelination spinal cord syndromes)이 발병된 사례가 있었다.³⁵⁾ 기전은 명확하지는 않으나, 백신 내 바이러스 항원이 척수에 면역학적 반응을 유도할 가능성이 제기되었다.

백신 접종 후 뇌염은 아스트라제네카 백신 접종 7-11일 이후 발생이 보고되었다.⁴³⁾ 그 외 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis),^{44,45)} 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증(acute demyelinating polyneuropathy) 등이 보고되었다.³⁵⁾

혈액학적 이상반응

COVID-19 백신 접종 후 혈소판감소증이 보고되었다. 혈전증과 동반되는 혈소판 감소성 혈전증, 면역성 혈소판감소증(immune thrombocytopenia), 혈전성 혈소판감소성 자반(thrombotic thrombocytopenic purpura) 양상이 보고된다.²⁴⁾ 면역성 혈소판감소증은 다양한 백신 접종 후에 발생하는 것으로 보고되었다.⁴⁶⁾ 접종 수 시간에서부터 2주 이후에도 발생하는 것으로 보고되며, 1,000만 명당 0.80건의 유병률을 보였다.⁴⁷⁾ 혈전성 혈소판감소성 자반은 미세혈관병용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 혈소판감소증이 나타나는 드문 질환으로 여러 신경학적, 신장 이상이 동반되기도 한다.⁴⁸⁾ 일반적으로 선천적으로 ADAMTS13 유전자 변이로 일어나거나, 자가면역질환과 연관하여 발현될 수 있지만, COVID-19 백신 접종 후 발현 사례가 보고되었고, 백신에 의한 면역체계 활성화로 발현되었을 가능성이 제기되었다.^{24,48)} 후천성 혈우병 A 발생이 보고되기도 하였다.⁴⁹⁾

호흡기계 이상반응

COVID-19 백신 접종 후 약물유발 간질성 폐질환 사례들이 보고되었다. Park 등은 백신 연관 간질성 폐질환의 첫 사례를 보고하였고,⁵⁰⁾ Yoshifuji 등은 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩 증후군 환자에서 백신 접종 후 약물유발 간질성 폐질환 사례를 보고하였다.⁵¹⁾ 저자들은 2차 접종 2일 후 증상이 발현된 것으로 미루어, 1차 접종으로 감작된 뒤 재노출 시 이상반응이 발현된 것으로 생각하였다. 백신 접종 후 간질성 폐질환의 발생은 COVID-19 백신뿐 아니라, 독감백신 접종 후,^{52,53)} 방광암 환자에서 BCG와 함께 면역치료를 시행한 경우에서도 약물유발 간질성 폐질환의 보고가 있었다.⁵⁴⁾

면역학적 이상반응

백신 접종 후 자가면역 관련 임상양상의 발현이 지속적으로 보고되고 있다. 앞서 언급한 면역성 혈소판감소증, 길랑-바레 증후군 외에도, 자가면역 간질환, immunoglobulin A(IgA) 신병증, 류마티스관절염, 전신성 홍반성 루푸스 등이 있다.⁴³⁾ 백신 접종 후 자가 항체의 생성이나 백신 첨가제에 의한 분자적 유사성이 질병 발생에 기여할 것으로 고려되나, COVID-19 백신과 자가면역 발현 사이의 연관성이 우연인지에 대한 인과관계는 아직 밝혀지지 않았다.

자가면역 간질환은 자가면역간염(autoimmune hepatitis), 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis)의 임상양상이 보고되었다.^{43,55,56)} 2차 접종 후 전격성 간염의 악화를 보이기도 하였다.

IgA 신병증은 전 세계적으로 원발성 사구체신염의 가장 흔한 형태로, 진단 후 20년 이내에 환자의 20%~40%에서 신부전을 초래하는 질환이다. mRNA 백신과 IgA 신병증 사이의 인과관계는 명확히 밝혀지지 않았지만, COVID-19 백신 접종 후 IgA 신병증의 발현 사례들이 보고되었다.⁴³⁾

그 외 내분비적 질환으로 갑상선 질환의 병력이 있던 환자와 없던 환자에서 그레이브스 병, 비전형적 갑상선염을 진단 받은 사례와⁵⁷⁻⁶⁰⁾ 1형 당뇨병의 보고도 있었다.⁴³⁾

중대한 이상반응(Serious adverse event following immunization, serious AEFI)

중대한 이상반응은 백신 접종이 사망을 초래하거나 생명을 위협하는 경우, 입원 또는 입원기간의 연장이 필요한 경우, 지속적 또는 중대한 장애나 기능저하를 초래하는 경우, 선천적 기형 또는 이상을 초래하는 경우, 영구적 장애나 손상을 방지

하기 위해 개입이 필요한 경우로 정의된다.⁶⁾

혈소판 감소성 혈전증(Thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)

2021년 3월 유럽 일부 국가에서 아스트라제네카 백신을 접종한 후 혈소판 감소증을 동반한 혈전증 사례가 보고되었다.⁶¹⁾ 혈소판 감소증이 동반된 혈전이 특징적이었고, 주로 뇌혈관(뇌정맥동혈전증, cerebral sinus venous thrombosis), 복부(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 발생했으며, 출혈이 동반되기도 하였다. 발생 초기에는 바이러스백터 백신에 의한 이상반응으로 명시되었으나, 이후 mRNA 백신에 의한 TTS 인과성이 입증된 것은 아니나, mRNA 백신 접종 이후 발현된 TTS가 보고되면서 현재 바이러스백터 백신에 국한된 이상반응이 아닌 코로나 백신 관련 특이 부작용으로 간주된다.

TTS는 헤파린 유도 혈소판 감소증과 유사하지만, HIT와는 달리 헤파린 사용을 전제로 하지 않는다. 초기에는 주로 뇌정맥동, 복부내장정맥 등에서 발생하는 것으로 생각되었으나, 일반적인 부위의 정맥혈전증(폐동맥, 하지 심부 정맥)과 동맥혈전증(관상동맥, 뇌동맥 등)도 발생 가능한 것으로 보고된다.^{40,41)}

코로나 백신 접종 4~42일 사이, 1) 지속적이고 심한 두통, 국소 신경학적 증상, 발작, 흐릿한 시야, 복시, 2) 호흡곤란 또는 흉통, 등의 통증, 복통, 3) 사지 부종, 발적, 창백 또는 차가움, 4) 작은 멍이나 자반, 소혈종(blood blister) 또는 비정상적인 출혈(unusual bleeding)의 의심증상이 발생하고, 혈소판 수가 $150 \times 10^9/L$ 미만인 경우, d-dimer > 2.0 mcg/mL(2,000 mcg) 혹은 정상 상한선의 4배 이상 상승하는 경우, 의심사례(suspected case)로 추정진단을 위한 추가검사가 필요하다. 추가검사인 혈액도말 검사에서 혈소판 감소를 재확인하고, 전산화 단층촬영 또는 자기공명영상 등의 영상검사에서 혈전 또는 출혈을 확인하면 추정사례(probable case)로 확정 진단을 위해 PF4 enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) 항체 검사를 의뢰하게 된다. 항체 검사 양성이면 확정 사례(confirmed case)로 진단된다. 다만 검사 전 헤파린에 노출된 경우, 이에 의해 PF4 ELISA 항체검사가 양성으로 나올 수 있어 주의가 필요하다.

치료로 헤파린 투여 및 혈소판 수혈은 금지되며, 직접 트롬빈 억제제와 경구용 항Xa억제제(dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) 투여가 필요하다.^{62,63)}

심근염, 심낭염

COVID-19 백신 관련 심근염 및 심낭염은 대부분은 mRNA 백신과 연관되며, 임상경과는 증상이 경하고, 회복이 빠른 것으로 보고된다.⁶⁴⁾ 남성, 특히 청소년과 청년에서 많이 발생하며, 1차 접종보다는 2차 접종 후 더 자주 발생한다. 증상으로서의 흉통은, 짓누르거나, 빠르거나, 쓰리거나, 쥐어 짜는 듯하게 가슴 혹은 팔에서 시작해서 목, 턱, 등, 팔로 뻗어 나가는 양상이다. 심낭염의 경우, 체위나 호흡에 의해 변화하는 양상을 보이기도 한다. 드물게 목 혹은 턱이나 어깨, 팔의 통증으로만 나타날 수 있다.⁶⁵⁾

진단을 위해 심장 트로포닌(troponin) I/T, 크레아틴 키나아제 마이오카디알 밴드(creatine kinase myocardial band), C-반응성 단백질(C-reactive protein) 또는 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate), 심전도, 심초음파, 심장 자기 공명 영상, 심내막심근생검, 흉부 X선 촬영 및 흉부전산화단층촬영 중 가능한 검사는 모두 실시할 것을 권고하고 있다.⁶⁵⁾

경증의 심근염 및 심낭염은 치료 없이 호전될 수 있으나, 상태에 따라 약물 치료나 수술 시행하기도 한다. 심근염의 경우, 신체의 면역 체계의 활동을 낮추기 위해 코르티코스테로이드 사용, 심부전 합병증이 있을 때 심장의 활동을 감소시키는 심부전 치료제 사용이 권장된다. 신체의 면역 및 염증 반응을 조절하는 데 도움을 주고자 정맥 면역 글로불린을 사용할 수 있다. 전격성 심근염으로 인하여 생체 활력 징후가 악화

되어 사망 위험이 있는 위급상황에서는 체외순환막형산화요법(extracorporeal membrane oxygenation)이 필요하다. 심낭염의 경우, 심낭염 치료를 위한 항염증제(콜히친, 아스피린 및 이부프로펜 또는 인도메타신과 같은 비스테로이드성 소염진통제), 비스테로이드성 소염진통제에 반응하지 않거나, 복용할 수 없는 환자에게는, 인체의 면역 체계의 활동을 낮추기 위해 코르티코스테로이드를 사용할 수 있다. 면역 및 염증 조절을 위해 정맥 면역 글로불린을 투여하기도 하며, 심낭 삼출액을 제거하기 위한 심낭천자를 시행할 수 있다. mRNA COVID-19 백신으로 인한 심근, 심낭염으로 진단된 경우, 2차 COVID-19 예방접종 연기할 것이 권고된다.⁶⁵⁾

아나필락시스

아나필락시스는 생명을 위협하는 중증의 전신 과민반응으로 증상의 갑작스러운 발병 및 급속한 진행, 여러 기관 침범을 특징으로 한다. COVID-19 백신접종 후 아나필락시스 진단은 브라이언 사례 정의 충족 시 진단이 된다(Table 3).⁶⁶⁾

초기 세계알레르기기구(World Allergy Organization)에서 보고한 유행률은 화이자 백신 0.0005%이었고,⁶⁷⁾ 국내는 2021년 2-5월 아나필락시스 의심사례를 0.0045%로 보고하였다.⁶⁸⁾

백신에 대한 과민반응은 일반적으로 활성 백신 성분 자체보다는 첨가제, 보조제에 의한 것으로 알려져 있다.⁶⁷⁾ 비활성 물질인 첨가제는 백신이나 약의 안정성을 올리고, 용해성을 증

Table 3. Logic to determine level of diagnostic certainty

Level of certainty	Logic to reach level of certainty for anaphylaxis
Level 1, 2 & 3	Must meet both of the following criteria (if one or both not met, it is not a case—level 5): ___ Sudden onset of symptoms/signs ___ Rapid progression of symptoms/signs
Use the pattern of MAJOR and minor criteria met for skin, respiratory, cardiac and gastrointestinal (GI) systems and laboratory result from the table above to determine the highest level of diagnostic certainty (with level 1>level 2>level 3)	
Level 1	≥1 Skin MAJOR AND (≥1 Respiratory MAJOR AND/OR≥1 Cardiac MAJOR)
Level 2 (4 different ways to meet level 2)	1. ≥1 Skin MAJOR AND (≥1 Respiratory minor AND/OR≥1 Cardiac minor) 2. ≥1 Respiratory MAJOR AND≥1 Cardiac MAJOR 3. ≥1 Respiratory MAJOR AND≥1 minor from a different system (Skin, Cardiac, GI, lab) 4. ≥1 Cardiac MAJOR AND≥1 minor from a different system (Skin, Respiratory, GI, lab)
Level 3 (2 different ways to meet level 3)	1. ≥1 Respiratory minor AND≥1 minor from each of 2 different systems (Skin, Cardiac, GI, lab) 2. ≥1 Cardiac minor AND≥1 minor from each of 2 different system (Skin, Respiratory, GI, lab)
Level 4	Reported anaphylaxis with insufficient evidence to meet any of levels of diagnostic certainty
Level 5	Not a case of anaphylaxis: if unable to check 1.1 and 1.2 (i.e., onset not sudden and did not progress rapidly)

Adapted from Law (2021)⁶⁶⁾ with CC-BY-NC.

가시킴, 흡수에 도움을 주기 위해 사용된다. 백신과 모더나 백신은 mRNA를 감싸고 있는 지질 나노 입자를 안정화시키기 위해 PEG를 보조제로 사용하고 있다.⁶⁹⁾ PEG는 친수성 층을 형성하여 백신의 반감기를 늘려주어, 의약품, 화장품, 샴푸, 로션, 가정 제품 등 다양하게 사용되며, 에틸렌 옥사이드(ethylene oxide)의 중합반응을 통해 생성되어 다양한 분자량을 가질 수 있다.⁷⁰⁾ PEG는 사용범위의 다양성에 비해 보고된 과민반응은 흔하지 않다. 문헌에서 보고된 대부분의 PEG 과민반응은 고분자량 PEG에 의한 것이 대부분으로 저분자량 PEG는 과민반응을 덜 일으키는 것으로 보고된다.⁷⁰⁾ PEG에 대한 과민반응 기전은 명확하지 않다. 일부 아나필락시스 환자에서 PEG에 대한 IgE 항체가 확인되었고, 체외 시험에서 보체 활성을 유도하기도 하여 보체 활성화와 연관된 가성 알레르기의 가능성 또한 고려되었다.⁷⁰⁾ mRNA 백신은 이전 적용되지 않은 형식의 백신으로 PEG를 함유하고 있어 알레르기 반응의 원인이 될 가능성을 고려해야 한다.⁶⁷⁾

바이러스백터 백신은 폴리소르베이트 80을 함유하고 있다. PEG와 달리 폴리소르베이트는 기존의 많은 백신에 첨가제로 사용되었고, 백신 외에도 생화학제제나 단일클론항체 치료제에도 함유되어 있다.⁷¹⁾ 폴리소르베이트는 PEG로부터 유래된 것이지만 저분자량을 가지고 있어 상대적으로 과민반응은 덜한 것으로 알려져 있다. 하지만 이는 다양한 약제 등에 함유되어 있어 이전 노출로 감작될 가능성이 높으며, 일부 문헌은 과민반응을 보고하고 있다.^{69,70,72)} 또한 PEG와 마찬가지로 폴리에테르 구조를 가지고 있기 때문에 PEG와 교차반응을 일으킬 수 있다.⁶⁹⁾

모더나 백신 첨가제 중 하나인 트로메타민(tromethamine, trometamol, Tris(hydroxymethyl)aminomethane)은 완충액 시약의 일종으로 일부 요오드화 조영제, 가돌리늄 조영제, 항암제 등의 주사제, 화장품 등에 포함되어 있다.⁷³⁾ 트로메타민 함유 물질의 접촉은 감작과정을 통해 알레르기 반응의 발생 위험이 증가할 수 있다.

아나필락시스 발생 시 즉각적인 조치로 에프네프린 투여가 필요하다. 대퇴부 중간 전외측에 근육주사로 투여하며 권고 용량은 1:1,000(1 mg/mL)으로 성인은 0.3–0.5 mL, 소아는 0.01 mg/kg 투여하고, 필요에 따라 5–15분 간격으로 재투여할 수 있다.⁷⁴⁾

길랑-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome)

길랑-바레 증후군은 드문 자가면역 신경학적 장애로, 인체의 면역체계가 신경세포를 손상시켜 통증, 무감각, 근력 약

화 등을 초래하고, 심한 경우 마비를 일으키는 질병이다. 주로 거대세포바이러스, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 지카바이러스(Zika virus) 감염과 연관된 것으로 보고된다.⁷⁵⁾ 하지만 기존의 백신 접종 후 발생하는 사례들이 보고되었고, COVID-19 백신 접종 후 발생 사례도 보고된다.⁴³⁾ 초기 길랑-바레 증후군은 바이러스백터 백신과의 관련성이 언급되었으나, 일반인에 대한 접종이 진행되면서 모든 종류의 COVID-19 백신 접종 후 발생한 사례들이 보고되고 있다. 보고된 사례들은 대부분 백신 접종 후 1–3주 이후 증상이 발현되었고, 사지 감각이상을 동반한 안면 쇠약, 요통, 탈수초성 다발신경병증이 흔한 증상이었다. 가능한 기전으로는 자가 항체에 의한 말초 신경의 면역학적 손상으로 고려되고 있다. 환자들은 대부분 좋은 예후를 보였고, 면역글로불린 치료에 효과적이었다.⁴³⁾

모세혈관누출 증후군(Capillary leak syndrome)

모세혈관누출 증후군은 모세혈관에서 체액이 누출되어 팔다리가 붓거나, 저혈압을 일으킨다. 유럽의약품청 안전성위원회는 과거 모세혈관누출 증후군 병력이 있는 사람은 아스트라제네카, 얀센 백신을 접종하지 않도록 권고했고, 제품 정보에 모세혈관누출 증후군을 새로운 이상반응으로 추가하도록 권고하였다.⁷⁶⁾ 저혈압(hypotension), 혈액소상승(hemoconcentration), 저알부민혈증(hypoalbuminemia)이 특징적인 소견으로 임상경과에 따라 수액, 승압제, 이뇨제, 테오필린 또는 면역글로불린 등을 사용한다.

백신 접종 시 고려할 점

COVID-19에 대한 면역 획득을 위한 백신 접종의 활성화 이후 여러 이상사례들이 보고되고 있어 접종에 대한 우려를 야기하고 있다. 하지만 백신 접종으로 인한 이득이 잠재적인 위험을 상회하는 것으로 보고, 백신 접종을 장려하고 있다. 그럼에도 일부의 경우 COVID-19 백신 접종이 제한된다(Table 4).⁷⁷⁾ 대표적인 금기는 백신 구성물질에 아나필락시스 등의 중증 알레르기가 발생한 경우로 PEG, 폴리소르베이트, 트로메타민에 대한 중증의 알레르기 반응이 발생한 경우이다.⁶⁸⁾ 이전 COVID-19 백신 접종 시 아나필락시스 반응이 확인된 경우, 혈소판감소성 혈전증이 발생한 경우 또한 금기이다. 심근염, 심낭염이 발생했던 경우도 접종을 보류할 것을 권고한다. 헤파틴 유도 혈소판 감소증 병력, 모세혈관 누출 증후군의 병력이 있는 경우, 바이러스백터 백신 접종 금기에 해당한다. 하지만, 이전 COVID-19 백신 접종 후 비전신적인 알레르기 반응

Table 4. Contraindications and precautions when administering COVID-19 vaccines

	Contraindication to vaccination	Precaution to vaccination	No limitation to vaccination
Conditions	<ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxis or systemic allergic reaction to COVID-19 vaccine • Anaphylaxis or systemic allergic reaction to a component of the COVID-19 vaccine • Thrombosis with thrombocytopenia syndrome following COVID-19 vaccination • Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-systemic allergic reaction to COVID-19 vaccination • Non-systemic allergic reaction to a component of the vaccine, including polyethylene glycol, polysorbate 80, or tromethamine • Anaphylaxis to any etiology 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-systemic allergic reaction to a food, insect sting, pet, vaccines, and most medicines • Other allergic diseases
Actions	Do not vaccinate	Observation for 30 minutes after vaccination	Observation for 15 minutes after vaccination

COVID-19: coronavirus disease 2019.

(두드러기, 발진)이 있는 경우 백신 접종이 제한되지 않는다. 백신 구성물질에 대한 비전신적 알레르기 반응, COVID-19 백신과 관련 없는 다른 원인에 의한 아나필락스 또한 백신 접종이 제한되지 않는다. 다만 이 경우는 접종 후 이상반응을 확인하기 위해 30분간 관찰할 것을 권고한다. COVID-19 백신과 관련 없는 식품알레르기, 곤충알레르기, 동물알레르기, 약물알레르기나 알레르기 질환의 경우 접종이 제한되지 않고 일반인과 같이 투약이 가능하다.

백신 투여 전 항히스타민, 스테로이드 전처치가 알레르기 반응을 감소시키는 것은 아니며, 오히려 심한 알레르기 반응의 초기 증상을 가릴 수 있어 백신 투여 전 전처치는 권고되지 않는다.⁶⁸⁾

결론

COVID-19 백신은 COVID-19 감염만이 아니라, 치명률을 낮출 수 있는 방법으로 현재 COVID-19 대유행에 대항할 최선의 방안임은 틀림없다. 단기간에 개발된 백신을 많은 사람들이 동시 접종하면서 예상치 못한 여러 이상사례들이 보고되고 있다. 이 중 인과성이 확립된 것도 있고, 관련성이 명확하지 않은 이상사례도 많이 보고된다. 현재 보고된 많은 이상반응은 기존 백신에서도 보고되었던 이상반응이며, 인과성이 부족한 이상사례도 많다는 점에서 COVID-19 백신의 부작용이 다른 백신보다 더 문제가 된다고 단정지을 수는 없다. 우리는 COVID-19 백신에 대한 보고된 이상반응을 잘 이해하고, 이에 대한 위험 요인을 확인하여, 안전한 투약과 발생한 이상반응에 대한 적절한 조치가 이뤄질 수 있도록 하는 것이 중요하다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2021.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Eun-Jung Jo, <https://orcid.org/0000-0003-3712-6216>

Author Contribution

The article is prepared by a single author.

Ethics Approval

Not applicable.

References

1. Johns Hopkins. Mortality analyses [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
2. Kang HM, Choi EH, Kim YJ. Updates on the coronavirus disease 2019 vaccine and consideration in children. *Pediatr Infect Vaccine* 2021;28(1):7-20.
3. Chung EH. Coronavirus disease 2019 vaccines and

- relevant adverse reactions. *Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9(3):124-35.
4. Wise J. COVID-19: UK approves Novavax's protein based vaccine. *BMJ* 2022;376:o309.
 5. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;399:36-49.
 6. World Health Organization. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
 7. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines* 2019;4:39.
 8. Korea Disease Control and Prevention Agency. Weekly reports of adverse events following immunization of COVID-19. Cheongju, Korea: Korea Disease Control and Prevention Agency; 2022.
 9. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83.
 10. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(2):172-80.
 11. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff JB, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: a registry-based study. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(1):113-21.
 12. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(6):2075-2082.
 13. Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clin Dermatol* 2021;39(3):523-31.
 14. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16.
 15. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol* 2021;157(6):716-20.
 16. Lopatynsky-Reyes EZ, Acosta-Lazo H, Ulloa-Gutierrez R, Ávila-Aguero ML, Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers. *Cureus* 2021;13(4):e14453.
 17. Michon A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination: a case report. *J Cosmet Dermatol* 2021;20(9):2684-90.
 18. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015;100:190-209.
 19. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85(1):46-55.
 20. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM, Seguí M, Morales-Caballero Á, Llamas-Velasco M, et al. Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: report of 5 cases. *JAAD Case Rep* 2021;12:58-9.
 21. Aldien AS, Ganesan GS, Wahbeh F, Al-Nassr N, Al-tarawneh H, Al Theyab L, et al. Systemic inflammation may induce cardiac injury in COVID-19 patients including children and adolescents without underlying cardiovascular diseases: a systematic review. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;35:169-78.
 22. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol* 2018;15(6):586-94.

23. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-15.
24. Al-Ali D, Elshafeey A, Mushannen M, Kawas H, Shafiq A, Mhaimed N, et al. Cardiovascular and haematological events post COVID-19 vaccination: a systematic review. *J Cell Mol Med* 2022;26(3):636-53.
25. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, et al. Myopericarditis after vaccination, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1990–2018. *Vaccine* 2021;39(5):839-45.
26. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(3):169-93.
27. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2013;38(1):7-46.
28. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28(2):410-22.
29. Li M, Yuan J, Lv G, Brown J, Jiang X, Lu ZK. Myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: inequalities in age and vaccine types. *J Pers Med* 2021;11(11):1106.
30. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. *J Am Med Assoc* 2021;326(12):1210-2.
31. Meylan S, Livio F, Foerster M, Genoud PJ, Marguet F, Wuerzner G, et al. Stage III hypertension in patients after mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *Hypertension* 2021;77(6):e56-7.
32. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J* 2021;58(1):2100956.
33. Boivin Z, Martin J. Untimely myocardial infarction or COVID-19 vaccine side effect. *Cureus* 2021;13(3):e13651.
34. Merchant HA. CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals. *J Pharm Policy Pract* 2021;14:32.
35. Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurol Sci* 2022;43(1):3-40.
36. Hause AM, Gee J, Johnson T, Jazwa A, Marquez P, Miller E, et al. Anxiety-related adverse event clusters after Janssen COVID-19 vaccination—five U.S. mass vaccination sites, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(18):685-8.
37. Göbel CH, Heinze A, Karstedt S, Morscheck M, Tashiro L, Cirkel A, et al. Headache attributed to vaccination against COVID-19 (coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a multicenter observational cohort study. *Pain Ther* 2021;10(2):1309-30.
38. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384(23):2202-11.
39. Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M, van Haaps T, Hiltunen S, Silvis SM, et al. Pathologic antibodies to post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *Eur J Neurol* 2021;28(11):3656-62.
40. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385(18):1680-9.
41. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt B. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(5):e12529.
42. Ozonoff A, Nanishi E, Levy O. Bell's palsy and SARS-CoV-2 vaccines. *Lancet Infect Dis* 2021;21(4):450-2.
43. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* 2022;165(4):386-401.

44. Ozgen Kenangil G, Ari BC, Guler C, Demir MK. Acute disseminated encephalomyelitis-like presentation after an inactivated coronavirus vaccine. *Acta Neurol Belg* 2021;121(4):1089-91.
45. Cao L, Ren L. Acute disseminated encephalomyelitis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination: a case report. *Acta Neurol Belg* 2021. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01608-2>
46. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):1158-62.
47. Chong KM, Yang CY, Lin CC, Lien WC. Severe immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination (Moderna) and immune checkpoint inhibitor: a case report. *Am J Emerg Med* 2022.
48. Waqar SHB, Khan AA, Memon S. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a new menace after COVID bnt162b2 vaccine. *Int J Hematol* 2021;114(5):626-9.
49. Radwi M, Farsi S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021; 19(6):1515-8.
50. Park JY, Kim JH, Lee IJ, Kim HI, Park S, Hwang YI, et al. COVID-19 vaccine-related interstitial lung disease: a case study. *Thorax* 2022;77(1):102-4.
51. Yoshifuji A, Ishioka K, Masuzawa Y, Suda S, Murata S, Uwamino Y, et al. COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease. *J Infect Chemother* 2022;28(1):95-8.
52. Numata T, Hida N, Yazaki K, Arai N, Ota K, Yanai H, et al. Seasonal influenza vaccine-induced pneumonitis presenting with multiple pulmonary nodules. *Intern Med* 2018;57(5):707-11.
53. Watanabe S, Waseda Y, Takato H, Inuzuka K, Katayama N, Kasahara K, et al. Influenza vaccine-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;41(2):474-7.
54. Tan L, Testa G, Yung T. Diffuse alveolar damage in BCGosis: a rare complication of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for transitional cell carcinoma. *Pathology* 1999;31(1):55-6.
55. Tun GSZ, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. *J Hepatol* 2022;76(3):747-9.
56. Tan CK, Wong YJ, Wang LM, Ang TL, Kumar R. Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination: true causality or mere association? *J Hepatol* 2021; 75(5):1250-2.
57. Zetting G, Krebs M. Two further cases of Graves' disease following SARS-Cov-2 vaccination. *J Endocrinol Invest* 2022;45(1):227-8.
58. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sánchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid* 2021;31(9):1436-9.
59. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(9):739-41.
60. Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest* 2021;44(2):387-8.
61. Iba T, Levy JH, Warkentin TE. Recognizing vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Crit Care Med* 2022;50(1):e80-6.
62. World Health Organization. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>
63. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guide to thrombosis with thrombocytopenia syndrome following immunization of COVID-19 for physicians [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://ncv.kdca.go.kr/upload_comm/syview/doc.html?fn=163255784879700.pdf&rs=/upload_comm/docu/0031/
64. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144(6):471-84.
65. Korea Disease Control and Prevention Agency. Guide to myocarditis and pericarditis following immuni-

- zation of COVID-19 for physicians 2-1 edition [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://ncv.kdca.go.kr/upload_comm/syview/doc.html?fn=163946270992000.pdf&rs=/upload_comm/docu/0031/
66. Law B. Safety Platform for Emergency vACcines: SO2-D2.5.2.1-AESI case definition companion guide for 1st Tier AESI: anaphylaxis [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 30]. Available from: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/03/SPEAC_D2.5.2.1_Anaphylaxis-Case-Definition-Companion-Guide_V1.0-12070-1.pdf
 67. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021;14(2):100517.
 68. Kim MA, Lee YW, Kim SR, Kim JH, Min TK, Park HS, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis and allergic reactions: consensus statements of the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13(4):526-44.
 69. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5):1533-40.
 70. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46(7):907-22.
 71. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(4):1423-37.
 72. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(2):670-5.
 73. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: a current update. *Allergol Int* 2021;70(3):313-8.
 74. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):587-93.
 75. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019;15(11):671-83.
 76. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2021;397(10286):1725-35.
 77. Kim YR, Kim DJ, Choi YH. Preparing for COVID-19 vaccination: guidelines for healthcare personnel. *Korean J Healthc Assoc Infect Control Prev* 2021;26(1):3-15.